

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5314600号
(P5314600)

(45) 発行日 平成25年10月16日(2013.10.16)

(24) 登録日 平成25年7月12日(2013.7.12)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/7068	(2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/704	(2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 9/127	(2006.01)	A 6 1 K 9/127

請求項の数 5 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-550160 (P2009-550160)
(86) (22) 出願日	平成20年2月15日(2008.2.15)
(65) 公表番号	特表2010-519224 (P2010-519224A)
(43) 公表日	平成22年6月3日(2010.6.3)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/054168
(87) 国際公開番号	W02008/101214
(87) 国際公開日	平成20年8月21日(2008.8.21)
審査請求日	平成23年2月14日(2011.2.14)
(31) 優先権主張番号	60/901,772
(32) 優先日	平成19年2月16日(2007.2.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/965,196
(32) 優先日	平成19年8月17日(2007.8.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509231031
	セラター・ファーマスーティカルズ・イン コーポレーテッド
	アメリカ合衆国ニュージャージー州085 40, プリンストン, カレッジ・ロード・ イースト 303ビー
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100089705
	弁理士 社本 一夫
(74) 代理人	100075270
	弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100080137
	弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 造血器癌および増殖性疾患の治療のための固定した薬物比

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトを対象とする白血病を治療するための方法において使用する、シタラビン対ダウノルビシンが 5 : 1 の固定したモル比である、シタラビンとダウノルビシンから実質的になる医薬組成物であって、

該方法は、シタラビンが 3 2 ~ 1 3 4 m g / m ² の単回投与で供給され、投与サイクルを通じて 9 6 ~ 4 0 2 m g / m ² の合計量で供給される投与サイクルにおいて、8 時間以下の期間にわたり該組成物を単回投与で静脈内投与することから実質的になり、

固定したモル比は少なくとも 4 時間血漿中で維持され、そして

固定したモル比のシタラビンとダウノルビシンは、7 : 2 : 1 のモル比である D S P C : D S P G : コレステロールを含むリポソーム内に被包され、

該投与サイクルは、第 1 日目の最初の投与、第 3 日目の 2 回目の投与および第 5 日目の 3 回目の投与からなる、前記組成物。

【請求項 2】

3 時間以下で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

9 0 分間以下で投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

白血病が、急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L) または急性前骨髄球白血病 (A P L) である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

10

20

【請求項 5】

前記対象が少なくとも 1 種の抗癌投薬計画を以前に受けている、請求項 1 ~ 3のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願

本出願は 2007 年 2 月 16 日に出願された米国出願番号第 60 / 901, 772 号、および 2007 年 8 月 17 日に出願された米国出願番号第 60 / 965, 196 号の利益を主張し、それらのそれぞれはそのまま参照として本明細書に援用される。

10

【0002】

本発明は治療薬の組み合わせの送達および治療的有効性の改善方法に関する。さらにとりわけ、本発明はシタラビンと、ダウノルビシンのようなアントラサイクリンの固定した比の組み合わせの送達に関する。

【背景技術】

【0003】

in vitro 研究は細胞毒性薬が組み合わせで使用される場合に抗腫瘍活性が高められうることを示している。このことが長年にわたる病院での薬物組み合わせの使用を導き、その結果、細胞毒性薬の組み合わせは現在多くの形態の癌化学療法で標準となっている。新規な抗癌薬は典型的には単一薬剤として初めに患者に導入される。最大耐用量が 1 種の薬剤に対して決定されてから第 2 の薬剤が添加され、1 種または両方の薬剤の用量が毒性に基づいて調節される。通常、より活性な、または有効な薬剤は最大限の用量で使用され、そして他の薬剤は用量が減らされ、用量規制毒性が組み合わせに対する最大耐用量を定義するまで用量を増やしながらか定される。結果として、大部分の組み合わせ投薬計画の開発は耐用性に基づいて経験的に決定される。しかし、組み合わせで使用される薬物のモル比を制御することができる *in vitro* では、1 つの比では相乗性を提供する薬物組み合わせが、他の比では単に相加性であるか、または拮抗性ですらある可能性があることが証明されている (Mayer, L. D. ら, *Mol. Cancer Ther.* (2006) 5 : 1854 - 1863)。個々の遊離薬物が化学療法 “カクテル” で投与される場合、それぞれの薬剤は身体によって異なって取り扱われ、結果としてそれぞれの薬剤の分布および排出を変化させることになり、そのことが結果として一時期または大部分の期間、最適下または無効である薬物比を生じうる。抗新生物薬の *in vitro* における相乗活性が特定の薬物比に依存するという観察は、組み合わせの *in vivo* での、および臨床的活性が相乗比を維持することによって高められる可能性があることを示唆する。このようにして、特有の組み合わせ化学療法投薬計画の開発は、経験的に毒性に基づくよりも、最も有効な比に基づくことが可能である。

20

30

【0004】

シチジン類似体およびアントラサイクリン剤を含む組み合わせ化学療法は、種々の癌または血液増殖性疾患の治療に関して十分に研究されてきた。シチジン類似体のシタラビンとダウノルビシンのようなアントラサイクリンの薬物カクテルは血液悪性腫瘍を患う患者においてある程度の効力を証明している。たとえば、Tallum ら, *Blood* (2005) 106 : 2243 を参照されたい。1973 年以来、アントラサイクリンと組み合わせたシタラビンは急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準第一選択療法であり続け、他の投薬計画はそれに対して比較される。現在、AML に対する標準治療は、シタラビンが 7 日間続けて投与され、その 7 日間の初めの 3 日間ダウノルビシンが投与されるという古典的な “7 および 3” 投薬計画で投与されるシタラビンとアントラサイクリンの組み合わせである。

40

【0005】

シタラビン (シトシンアラビノシド、Ara-C または 1 - β - D - アラビノフラノシルシトシン) は細胞周期相に特異的な抗新生物剤であり、細胞分裂の S - 相中に主に細胞

50

に悪影響を及ぼす。細胞内では、シタラピンは、活性な代謝産物であるシタラピン - 5 - 三リン酸 (a r a - C T P) に変換される。作用機序は完全には理解されていないが、a r a - C T P は主にDNAポリメラーゼの阻害を通して作用するように考えられている。DNAおよびRNAへの取り込みも、シタラピン細胞毒性に貢献する可能性がある。シタラピンは培養物中の多様な増殖する哺乳動物細胞に対して細胞毒である。

【 0 0 0 6 】

ダウノルピシン塩酸塩はストレプトミセスコエルレオルビダス (S t r e p t o m y c e s c o e r u l e o r u b i d u s) の系統によって生産されたアントラサイクリン細胞毒抗生物質の塩酸塩である。ダウノルピシンはいくつかの提案された作用機序を介した抗有糸分裂および細胞毒性活性を有する。ダウノルピシンは塩基対間のインターカレーションによりDNAと複合体を形成する。それはDNA - トポイソメラーゼII複合体を安定化することによりトポイソメラーゼII活性を阻害し、トポイソメラーゼIIが触媒する連結 - 再連結 (l i g a t i o n - r e l i g a t i o n) 反応の再連結部分を妨げる。結果として1本鎖および2本鎖DNA切断が生じる。ダウノルピシンはまた、ポリメラーゼ活性を阻害し、遺伝子発現の調節に影響を与え、そしてDNAにフリーラジカル損傷を生み出す可能性がある。ダウノルピシンは移植された、または自然発生両方の広範なスペクトルの動物腫瘍に対して抗腫瘍効果を有する。

【 0 0 0 7 】

薬物カクテルとして投与されるこれら2種の薬物の組み合わせはある種の利点を提供しているが、それらの治療的用途を限定する種々の欠点がある。たとえば、遊離薬物カクテルの投与は典型的には、1種またはすべての薬物が疾患部位に到達する前に速やかにクリアランスされる。カクテル中の個々の薬物がお互い狭い比の中でだけ最適に有効である場合、1種の薬物を速やかにクリアランスし、他をクリアランスしないことは毒性を増しながら組み合わせの全体的効力を減らしうる。個々の薬物の投薬量がより高い治療効果を達成するために増やされるに従い、このことは時には増大した毒性を導きうる。活性を改善し、毒性を減らすための試みとしてはまた、より長い注入時間を挙げることができる。たとえば、1日に1時間かけた遅いボラスによる高用量 (1 グラム / m² / 日)、または7日間連続した継続注入による、より低い、いっそう典型的な用量 (1 0 0 ~ 2 0 0 m g / m² / 日) のいずれかで与えられるシタラピンの現行の投与が挙げられる。そのような長い注入による投与は、結果として複雑さ、入院期間および経費の増大、ならびに注入合併症リスク増大を生じる。

【 0 0 0 8 】

結果を改善するために6 - チオグアニンまたはエトポシドのような他の薬剤の添加、および用量または投与スケジュールの変更が研究されてきたが、進歩が見られる一方で、アントラサイクリンおよびシタラピンの30年来の使用は依然としてAMLにおける標準導入治療の基礎であり続けている。従って、毒性減少に加えて疾患における全体的な生存を実質的に改善するために、いっそう効果的でよりよく耐えられる導入および/または地固め療法の必要性が存在する。

【 0 0 0 9 】

本明細書で確認されたような、非拮抗薬物比の持続的送達を可能にするこれらの薬剤のための薬物送達投薬計画は、それらが毒性を増加させることなく、かつ治療の有効性を減少させることなく、投与回数を減らすことを可能にするため、非常に望ましい。そのような投薬計画における改善はまた、別の状況では毒性によって限定される他の投薬計画により可能になる用量より有効な用量を患者に投与することを可能にする場合がある。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

本願は以下の発明を開示する：

[1] 対象の癌または血液増殖性疾患を治療するための方法における固定した、非拮抗モル比のシタラピンとアントラサイクリンを含む医薬組成物の使用であって、
該方法は12時間以下の期間にわたり該組成物を静脈内投与することを含み、

10

20

30

40

50

固定した比は少なくとも4時間血漿中で維持され、そして
 固定した、非拮抗モル比のシタラピンとアントラサイクリンはリボソーム内に被包される、前記使用。

[2] 組成物が8時間以下で投与される、[1]に記載の使用。

[3] 組成物が3時間以下で投与される、[2]に記載の使用。

[4] 前記組成物が90分間以下で投与される、[3]に記載の使用。

[5] シタラピン対アントラサイクリンの前記の固定した非拮抗モル比が約1 : 1 ~ 25 : 1の間である、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[6] 前記の固定した、非拮抗モル比が約5 : 1である、[5]に記載の使用。

[7] シタラピンが250 mg / m²以下の用量で投与される、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[8] 前記リボソームがDSPC、DSPGおよびコレステロールを含む、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[9] 前記リボソームが7 : 2 : 1のモル比でDSPC : DSPG : コレステロールを含む、[8]に記載の使用。

[10] アントラサイクリンがダウノルビシンである、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[11] 前記組成物の用量が32 ~ 134ユニット / m²であり、1ユニットが1 mg シタラピンおよび0.44 mg ダウノルビシンである、[10]のいずれかに記載の使用。

[12] 前記投与がIVドリップによるものである、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[13] 癌または血液増殖性疾患が、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML) および急性前骨髄球白血病 (APL) から選択される進行した血液癌であり、そして前記血液増殖性疾患が骨髄異形成症候群 (MDS) である、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[14] 前記対象が少なくとも1種の抗癌投薬計画を以前に受けている、および / または以前に寛解を経験している、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[15] 前記対象が前記抗癌投薬計画後18ヶ月以内に再発を経験している、[14]に記載の使用。

[16] 前記対象が前記抗癌投薬計画後6ヶ月以内に再発を経験している、[15]に記載の使用。

[17] 完全寛解率の増加の関数として、および / または完全寛解継続期間の延長および / または進行までの時間の延長および / または生存の延長の関数として治療効果を測定することをさらに含む、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[18] 前記治療効果が、シタラピンとアントラサイクリンが標準治療プロトコルで投与される場合に得られるものより大きい、[17]に記載の使用。

[19] 非造血毒性の減少としての改善された安全性結果を測定することをさらに含む、[1] ~ [4]のいずれかに記載の使用。

[20] 非造血毒性が粘膜炎および / または脱毛である、[19]に記載の使用。

[21] 安全性結果が、シタラピンとアントラサイクリンが標準治療プロトコルで投与される場合に得られるものより大きい、[19]に記載の使用。

一側面では、対象における癌または血液増殖性疾患を治療するための方法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラピンと、ダウノルビシンのようなアントラサイクリンを含む医薬組成物を該対象に投与することを含み、ここでシタラピン : アントラサイクリンの比は少なくとも約4時間、血漿中において非拮抗比で維持される。別の態様では、固定した、非拮抗モル比は少なくとも約8時間、少なくとも約16時間、または少なくとも約24時間維持される。アントラサイクリンはダウノルビシンまたはミトキサントロンでありうる。特定の態様では、アントラサイクリンはダウノルビシンである。典型的には、シタラピンとアントラサイクリンは1以上の送達ベヒクルと安定的に結

10

20

30

40

50

合している。送達ベヒクル中の被包は調和した様式で疾患部位に2以上の薬剤が送達されることを可能にし、それによって薬剤が非拮抗比で疾患部位に存在することを確実にする。この結果は、薬剤が送達ベヒクル内に一緒に被包されるか、または非拮抗比が疾患部位で維持されるように投与される送達ベヒクル内に別個に被包されるかのいずれでも達成されることになる。(送達システムの薬物動態学(PK)が同程度の場合)調和した送達が達成されるように、PKは送達ベヒクル自体によって制御される。一態様では、送達ベヒクルはリボソームである。

【0011】

別の側面では、対象における癌または血液増殖性疾患を治療するための方法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを含む医薬組成物を該患者に投与することを含み、ここで該組成物は静脈内に投与される。ある態様では、医薬組成物は少なくとも約30分間、そして約8または12時間未満で投与される。特定の態様では、医薬組成物は約90分間で投与される。別の態様では、医薬組成物は外来患者を基礎に投与される。アントラサイクリンはダウノルビシン、イダルビシンまたはミトキサントロンでありうる。特定の態様では、アントラサイクリンはダウノルビシンである。

10

【0012】

一側面では、癌または血液増殖性疾患を治療する必要がある対象におけるそのような疾患を治療する方法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを含む医薬組成物を該患者に投与することを含み、ここでシタラビンは3時間未満で 250 mg/m^2 /日未満の低用量で投与される。特定の態様では、シタラビンは3時間未満で約 $100\sim180\text{ mg/m}^2$ /日で投与される。別の態様では、低用量シタラビンは約90分間で投与される。

20

【0013】

一側面では、対象におけるシタラビン/アントラサイクリン組み合わせ化学療法治療薬の毒性を減らすための方法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンおよびアントラサイクリンと安定的に結合している送達ベヒクルを含む医薬組成物を該患者に投与することによるものであり、ここで該組成物の投与に起因する毒性は、送達ベヒクル中に存在しない場合の同じ量のシタラビンとアントラサイクリンの投与に起因する毒性より低い。ある態様では、毒性の減少は、たとえば粘膜炎または脱毛のような非造血毒性における減少として測定される。そのような毒性の減少が、今度はとりわけ60歳を超える患者、そしてより明確には75歳を超える患者における、入院期間、支持療法、罹病率の減少および/または導入死亡率における減少を導きうる。

30

【0014】

本明細書に提供された方法では、シタラビンとアントラサイクリンの固定した、非拮抗モル比は約25:1から約1:1の間でありうる。特定の態様では、シタラビンとアントラサイクリンの固定した、非拮抗比は約5:1である。典型的には、固定した、非拮抗比でのシタラビンとアントラサイクリンの組み合わせはリボソームに被包される。

【0015】

ある態様では、癌は進行した血液癌である。進行した血液癌は、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)または急性前骨髄球白血病(APL)でありうる。一態様では、血液増殖性疾患は骨髄異形成症候群(MDS)である。時には、癌は再発癌である。対象は、以前に少なくとも1種の抗腫瘍投薬計画を受けていることが可能である。一態様では、患者は1以上の抗腫瘍投薬計画に失敗しているか、またはそれらに対して不応性になっている。時には、以前の抗腫瘍投薬計画は多剤投薬計画である。一態様では、以前の抗腫瘍投薬計画はアントラサイクリンを伴った、または伴わないシタラビンから構成される。

40

【0016】

付加的な態様では、癌または血液増殖性疾患の寛解後療法が必要な対象におけるそのような療法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアント

50

ラサイクリンを含む医薬組成物を該患者に投与することを含み、ここで該寛解後療法は同じか、または異なる治療後、18ヶ月未満投与される。特定の態様では、寛解後療法は同じか、または異なる治療後6ヶ月未満投与される。付加的な態様では、寛解後療法は再発したAML、ALL、またはAPLを患う患者に投与される。一態様では、寛解後療法はアントラサイクリンを伴った、または伴わないシタラビンから構成される。

【0017】

付加的な態様では、癌または血液増殖性疾患の第1選択療法が必要な対象におけるそのような療法が本明細書に提供され、該方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを含む医薬組成物を該患者に投与することを含み、ここでシタラビンは3時間未満、 250 mg/m^2 /日未満の低用量で投与される。特定の態様では、第1選択療法はハイリスク患者、好ましくは高齢のハイリスク患者に提供される。別の態様では、シタラビンはハイリスク患者に、約 100 mg/m^2 /日以下で投与される。

10

【0018】

また、固定した非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを含む医薬組成物の使用が企図され、ここでシタラビン：アントラサイクリンの比は、本明細書に開示されたような癌または血液増殖性疾患を患う患者を治療するために、少なくとも約4時間、血漿中で非拮抗比において維持される。別の側面では、癌または血液増殖性疾患を治療する医薬品調製のための、固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを含む開示された医薬組成物の使用が本明細書に提供され、ここで固定した、非拮抗モル比は本明細書に開示されたような癌を患う患者を治療するために、少なくとも約4時間、血漿中で維持される。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1A】図1は、リポソームに被包されたシタラビンおよびダウノルビシンの投与後の血漿中薬物濃度および血漿中のシタラビン：ダウノルビシンの持続した、固定した非拮抗モル比を示す。A. 24 ユニット/m^2 のCPX-351の5日目の注入(1、3および5日目のCPX-351投与サイクル)後7日間までの、患者の血漿中のシタラビンおよびダウノルビシンの平均濃度(LC-MS/MSにより測定した濃度；それぞれの線は単一患者を表す； $N=3$)。

【図1B】図1は、リポソームに被包されたシタラビンおよびダウノルビシンの投与後の血漿中薬物濃度および血漿中のシタラビン：ダウノルビシンの持続した、固定した非拮抗モル比を示す。B. 24 ユニット/m^2 のCPX-351の5日目の注入後24時間目までの患者の血漿中のシタラビンおよびダウノルビシンのモル比(LC-MS/MSにより測定した濃度；それぞれの線は単一患者を表す； $N=3$)。

30

【図1C】図1は、リポソームに被包されたシタラビンおよびダウノルビシンの投与後の血漿中薬物濃度および血漿中のシタラビン：ダウノルビシンの持続した、固定した非拮抗モル比を示す。C. 57 ユニット/m^2 のCPX-351の5日目の注入後から48時間後までの患者の血漿中のシタラビンおよびダウノルビシンのモル比(LC/MS/MSにより測定した濃度；それぞれの線は単一患者を表す； $N=3$)。

【発明を実施するための形態】

40

【0020】

特に定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術的および科学的用語は本発明が属する技術分野の当業者によって普通に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及するすべての特許、特許出願、刊行された特許出願および他の刊行物はそのまま参照として本明細書に援用される。この節で説明される定義が、参照として本明細書に援用される特許、特許出願、刊行された特許出願および他の刊行物で説明される定義に反するか、さもなければそれらに一致しない場合、この節で説明される定義が参照として本明細書に援用される定義に優先される。

【0021】

本明細書で使用する“a”または“an”は“少なくとも1つ”または“1以上”を意

50

味する。

シタラビンとアントラサイクリンの場合、*in vitro*での非拮抗モル比は25：1～約1：1の間であり、ここで5：1のモル比が最適であることが見いだされた。適切なアントラサイクリンはどれも使用することができる。アントラサイクリンは、ダウノルビシン、イダルビシンまたはミトキサントロンでありうる。特定の態様では、アントラサイクリンはダウノルビシンである。

【0022】

C P X - 3 5 1 (シタラビン：ダウノルビシン)リポソーム注射液の開発は1)セルベーススクリーニングアッセイを使用した、2種の活性部分、シタラビンおよびダウノルビシンの非拮抗比を定義すること、および2)静脈内投与後にこの比を維持するためのリポソーム薬物キャリアを設計することに基づいた。この比はシタラビンとアントラサイクリンに現在使用される、経験に由来する投薬計画に基づかなかった。

10

【0023】

迅速な投与の利点を提供しながら、抗腫瘍活性を高めるための固定した、非拮抗モル比のシタラビンとアントラサイクリンを送達するための方法が本明細書に提供される。手短に述べると、これらの化学療法剤の非拮抗比はセルベーススクリーニング技術を使用して*in vitro*で決定された。これらの同じ比が遊離薬物カクテル(たとえば、リポソーム送達をしない慣用の水をベースにした医薬製剤)として別個に投与される場合、薬物はお互いに独立して分配され、排出され、結果として継続的に変化する比を生じるため、そのような比は維持されない。リポソーム中に被包された薬物を使用することにより、本明細書に提供される方法は、長期間投与後の非拮抗比の維持を可能にする。リポソーム製剤はそれぞれの薬物の個々の薬物動態学を制御し、それによって非拮抗比を持続することにより正しい比率でそれぞれの薬物を送達する。

20

【0024】

典型的には、持続性送達は血漿中、そして結局腫瘍または疾患部位において薬物の治療的に有効なレベルを維持するために、より多くの薬物投与量を必要とする。そのような高用量は長い時間、しばしば1日以上かけて投与され、長期入院および/または長期の注入プロトコルへの依存を必要とし、そのことは感染のような合併症またはポンプ不調のリスクを増す。別の不都合な点は、より高い用量に起因する毒性が最適な血漿中レベルに到達することを妨げる可能性があることである。

30

【0025】

C P X - 3 5 1 は固定した5：1のモル比のシタラビンおよびダウノルビシンを伴うリポソーム製剤であり、細胞培養および*in vivo*モデルにおいて高められた効力を示している(Mayer, L. D.ら, Mol. Cancer Ther. (2006) 5: 1854-1863)。シタラビン(4-アミノ-1-[(2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキシラン-2-イル]ピリミジン-2-オンまたは1-アラビノフラノシルシトシンとしても公知)およびダウノルビシン((8S, 10S)-8-アセチル-10-[(2S, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-5-ヒドロキシ-6-メチル-オキサン-2-イル]オキシ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-9, 10-ジヒドロ-7H-テトラセン-5, 12-ジオンまたはダウノマイシンセルビジンとしても公知)の適切な供給源はいずれも利用することができる。

40

【0026】

本明細書に提供される固定した、非拮抗モル比におけるシタラビン：ダウノルビシン組み合わせの持続性送達を可能にする適切な送達ベヒクルはいずれも利用することができる。一態様では、単一送達ベヒクルが利用される。他の態様では、複数の活性剤が薬剤の所望する非拮抗比を維持する、別個の送達ベヒクルで送達される。ある態様では、リポソーム製剤が利用されてもよい。リポソームは非拮抗比で、腫瘍または疾患部位への被包された薬物の持続性送達のために設計される。一態様では、シタラビンおよびダウノルビシンは1以上のリポソームと安定的に結合している。典型的には、リポソームは300nm未

50

満、時には200nm未満の平均直径を有する。一例では、これらのリポソームの名目上のサイズはおよそ100nmであり、0.2μmフィルターを通る濾過により滅菌が達成される。特定の態様では、リポソーム膜は7:2:1のモル比のジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール(DSPG)およびコレステロール(CHOL)から構成される。一例では、リポソームは油中水型に由来するリポソーム法によって調製され、押し出されたりリポソームはリン酸緩衝スクロース、pH7.4で懸濁される。特定の態様では、シタラビン対脂質の比は約1:1.5~1:2.6であり、ダウノルビシン対脂質の比は約1:1.77~1:12.5である。好ましくは、シタラビン対脂質の比は約1:2であり、ダウノルビシン対脂質の比は1:10である。代表的な送達ベヒクルには、Torchilinら(編), Liposome
s: A Practical Approach (Oxford University
 Press 2版, 2003); Gregoriadis, Liposome Tec
hnology (Taylor & Francis 3版, 2006)に記載されたものが
 挙げられるが、それらに限定されない。リポソーム中の薬物組み合わせを被包する適切な
 手段はいずれも利用することができる。特定の態様では、シタラビンとダウノルビシンは
 リポソームに被包され、そのようなリポソームによってシタラビンは予め形成されたりリポ
 ソームに受動的に被包され、ダウノルビシンは、グルコン酸銅ノトリエタノールアミンを
 基礎にした封入手順を使用して高トラップ効率でリポソームの内側に能動的に蓄積される。
 たとえば、同時係属中のPCT出願第WO07/076117号を参照されたい。

【0027】

本明細書に提供される方法は任意の対象、とりわけ癌または進行した血液腫瘍もしくは
 疾患を患うヒトにおいて有用である。癌は、異常な、制御できない成長をするいずれの悪
 性細胞も包含する。そのような細胞は制御できない増殖、不死、転移可能性、迅速な成長
 および増殖速度、ならびにある種の典型的な形態的特徴のような、いくつかの独特の特性
 を有する。しばしば、癌細胞は腫瘍の形態であるが、そのような細胞はまた、哺乳動物内
 に単独で存在してもよく、または白血病細胞のような、非腫瘍性癌細胞であってもよい。
 ある細胞は(たとえば、臨床的または放射利用手段により)1つの腫瘍または複数の腫瘍
 の存在を検出すること、腫瘍内の、または別の生物学的試料に由来する(たとえば、組織
 生検に由来する)細胞を検査すること、癌を示す血液マーカー(たとえば、CA125、
 PAP、PSA、CEAなど)を測定すること、および/または癌を示す遺伝子型(たと
 えばTP53、ATMなど)を検出することを含むがそれらに限定されない、いくつかの
 方法のいずれかによって癌と確認される。“造血器腫瘍”という用語は、血液の腫瘍また
 は癌を表す。本明細書で使用する“進行した造血器腫瘍”という用語は、再発の状態であ
 るか、または1以上の以前の抗腫瘍投薬計画に不応性である悪性腫瘍を表す。造血器腫瘍
 は白血病またはリンパ腫でありうる。そのような腫瘍には、急性骨髄性白血病(AML)、
 急性リンパ性白血病(ALL)、急性前骨髄球白血病(APL)、前駆体および成熟B
 細胞新生物、慢性リンパ性白血病(CLL)、血漿細胞新生物、慢性骨髄性白血病(CML)、
 多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群(MDS)、
 骨髄異形成および骨髄増殖性疾患、慢性骨髄単球白血病(CMML)、真性多血症、
 前駆体および成熟T細胞新生物、T細胞白血病およびリンパ腫、菌状息肉腫、ならびに
 セザリー症候群が挙げられる。たとえば、Greerら(編), Wintrobe's
Clinical Hematology (Lippincott Williams
 & Wilkins 11版(2003))の表71.3 (World Health
 Organization Classification of Hematopo
 ietic and Lymphoid Neoplasms)におけるリンパ腫および
 リンパ系悪性腫瘍の概要を参照されたい。本明細書に提供される組成物を使用して治療さ
 れる腫瘍は成人および小児患者におけるそれらを含む。組成物は導入および維持療法にお
 いて利用することができる。開示された組成物はまた、軽鎖疾患に起因する骨髄線維症お
 よびアミロイドーシスのような関連する血液障害に有用である。さらにとりわけ、AML
 には以下のような、(芽球の割合にかかわらず)再発する遺伝的異常を伴うものを挙げる

ことができる：t(8;21)(q22;q22)、(AML1/ETO)を伴うAML、異常な骨髄好酸球およびinv(16)(p13q22)またはt(16;16)(p13;q22)、(CBF/MYH11)を伴うAML、t(15;17)(q22;q12)、(PML/RAR)および変異体を伴う急性前骨髄球白血病ならびに11q23(MLL)異常を伴うAML；以下のMDSまたはMDS/MPDのような多細胞系譜形成異常(最少20%芽球)を伴い、以前のMDSまたはMDS/MPDを伴わないが、2以上の骨髄細胞系譜中の細胞の少なくとも50%において形成異常を伴うAML；療法に関連した(最少20%芽球)、たとえば、アルキル化剤/放射線療法に関連した型およびトポイソメラーゼII阻害剤に関連した型(一部はリンパ性であってもよい)であるAMLまたはMDS、ならびに他に分類できないAML。

10

【0028】

本明細書に開示された方法は固定した、非拮抗モル比のシタラビンとダウノルビシンの持続した送達を提供する。たとえば、血漿中のシタラビン：ダウノルビシンの非拮抗モル比は、薬物組み合わせの単回投与後少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、そしてしばしば少なくとも約24時間まで維持される。その上、血漿中のリポソームに被包された薬物組み合わせの持続した濃度は血漿中の遊離カクテル薬物組み合わせの薬物濃度より高い。

【0029】

“維持された”または“維持する”とは、薬物：薬物比が5倍未満、好ましくは4倍未満、3倍未満、そして最も好ましくは2倍未満までしか変化しないことを意味する。

20

開示された方法はまた、再発した癌を治療することにおいて治療的に有効である。“再発した癌”は以前の治療に反応して、以前に完全に、または部分的に寛解した後に再発した癌を表す。再発は、臨床的、放射線的、もしくは生化学的アッセイによって、または癌マーカーの増大したレベルによって検出されるような腫瘍細胞の再出現または再成長を含む、任意のやり方で定義することができる。先行治療には、化学療法、生物学的またはホルモン療法、放射線療法、および骨髄移植を挙げることができるが、それらに限定されない。

【0030】

ある態様では、本明細書に提供される方法によって治療される患者は、他の療法で以前に治療されている、他の療法後に進行した、または他の療法に抵抗性がある患者である。たとえば、患者はいずれかの化学療法、または生物学的療法を受けたか、またはそれに抵抗性になった後に本明細書に提供される方法で治療することができる。たとえば、患者によっては、1以上の以下の薬剤を以前に与えられていてもよい：シクロホスファミド、プレドニソン、メチルプレドニソロン、イマチニブ、イフォスファミド、メトトレキサート、ロイコボリン、ピンクリスチン、シタラビン、エトポシド、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、カルボプラチン、フルダラビン、ゲムツズマブ、アルセニクトリオキシド、トレチノイン、イダルビシン、ミトキサントロン、アレムツズマブ、クロラムブシル、クラドリビン、リツキシマブ、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、インターフェロンアルファ2B、ネラビンおよびアザシチジン。

30

40

【0031】

特定の態様では、本明細書に提供される方法により治療される患者は、他の療法により治療されている、他の療法後に進行した、または他の療法に抵抗性であり、そのような療法は18ヶ月未満の期間内に、またはより明確には、12ヶ月未満の期間内に、またはさらにいっそう明確には、6ヶ月未満の期間内に投与された。これは、患者がたとえこの期間中に再発していても当てはまる。

【0032】

本明細書に提供される方法はまた、以前に治療されていない癌または血液癌のための第1選択療法として利用することができる。特定の態様では、第1選択療法は、ハイリスク患者、より明確には、ハイリスク高齢患者に投与される。ある態様では、ハイリスク患者

50

は約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ / 日またはそれより少ないシタラピンの用量を与えられる。

【0033】

開示された治療的方法に対する反応は、いずれかの臨床的に明白な、血液癌、または異常疾患状態の好ましい変化を含む。そのような反応には、完全、または部分的寛解、全体的な生存の増加および進行を伴わない生存の増加が挙げられる。疾患反応はいずれか適切な手段によって評価される。たとえば、AML、ALL、および骨髄異形成症候群の場合、完全寛解は $1000 / \text{dL}$ までの末梢血好中球、 $100,000 / \text{dL}$ より多くなるまでの血小板、およびアウエル小体を伴わない5%未満の芽球を伴う正形成髄の正常化を必要とする。アウエル小体が5%未満の芽球を伴って存在する場合、反応は部分的であると見なされる。末梢血好中球および血小板数の正常化が見られるが、6~25%の芽球が骨髄に存続する場合、反応は部分的であると見なされる。全体的な反応の持続期間は、反応基準が完全寛解(CR)または部分的寛解(PR)(初めて記録されるものはどれでも)を初めて満たした時から、再発または進行性疾患が実証される最初の時点までとして測定されう。反応持続期間はCRまたはPRの測定基準が初めて満たされる時から、再発または進行性疾患が客観的に実証される初めの時点までとして測定することができる。

【0034】

本明細書に提供される医薬組成物は、いずれか適切な対象、好ましくは癌を患うヒト対象に投与される。好ましくは、本発明の医薬組成物は静脈内に投与される。送達ベヒクル製剤の投薬量は、患者の年齢、体重、および状態に基づいて投与する医師の意見に依存することになる。個々の判断は、医師の立場から変化してもよいが、驚くべきことにシタラピンとダウノルピシンを含む標準治療プロトコルに現在利用されるものより、実質的に低い用量で、実質的により短い期間を使用して、本発明の固定した比の組み合わせの十分な投薬量を得られうることが見いだされている。先に言及したように、“7および3”投薬計画は、7日間連続して1日24時間投与されるシタラピンと、連続7日間のうちの初めの3日間IVによるダウノルピシンを有する。これは、患者がIV点滴よりもむしろ、シタラピン投与のための連続注入ポンプに連結されなければならないことを意味する。7日分全体に相当するシタラピンを予め負荷されるこれらのポンプが順調に作動せずに、一度に7日分に相当する全部を放出するか、あるいは薬物を全く放出しないこともありうることが言及されているため、そのようなポンプの使用は薬物の不適切な送達のリスクを増す。ポンプを使用する患者はまた、ポンプが点検されうるように、病院で毎日チェックを受けなければならない、このことは病院経費および患者の不便さを増す。固定した比のシタラピン：ダウノルピシンまたは固定した非拮抗比の他のアントラサイクリンを伴う本発明の組成物がはるかに短い期間、典型的には12時間以下、8時間以下、そしていっそう典型的には3時間以下で投与されうることが見いだされている。この程度、とりわけ8時間以下の注入期間の達成は外来を基準としての投与を可能にする。それはまた、注入ポンプによるよりむしろIV点滴による投与を可能にする。これらのパラメータはさらに、注入反応を有する患者のリスクを減少させる。

【0035】

従って、12時間以下、好ましくは8時間以下、より好ましくは3時間以下より少ないIV点滴による注入時間を必要とする本発明の方法は患者の利便性および安全性の観点から好都合である。

【0036】

本発明の送達ベヒクルを含む医薬組成物は標準技術に従って調製され、そして、アルブミン、リボタンパク質、グロブリンなどのような、安定性を増すための糖タンパク質を含む、水、緩衝水、0.9%生理食塩水、0.3%グリシン、5%デキストロースなどを含んでいてもよい。これらの組成物は、慣例の、公知の滅菌技術により滅菌されてもよい。得られた水性溶液は使用のために包装されるか、または無菌状態で濾過され、そして凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥された調製物は投与前に滅菌水性溶液と合わせられる。組成物は生理的状态に近づくために必要な、pH調整剤および緩衝剤、浸透圧調節剤などのような薬剂的に受容可能な補助物質、たとえば酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナト

リウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどを含んでいてもよい。その上、送達ベヒクル懸濁液は、貯蔵時にフリーラジカルおよび脂質過酸化損傷から脂質を保護する、脂質保護剤を含んでいてもよい。親油性フリーラジカルクエンチャー、たとえばアルファ - トコフェロール、アスコルビルパルミテートおよびフェリオキサミンのような水溶性鉄 - 特異的キレーターが適切である。

【 0 0 3 7 】

医薬製剤中の送達ベヒクルの濃度は重量で約 0 . 0 5 % 未満、通常約 2 ~ 5 % または少なくとも 2 ~ 5 % から、1 0 ~ 3 0 % 程度まで広範に変化することができ、そして選択される投与の特有の様式に従って、主に液体容量、粘性などによって選択されることになる。たとえば、治療に伴う液体負荷を小さくするために濃度を増してもよい。あるいは、投与部位における炎症を緩和するために、炎症を起こす脂質から構成される送達ベヒクルが低濃度に希釈されてもよい。診断の場合、投与される送達ベヒクルの量は使用される特有のラベル、診断されている疾患状態、および臨床医の判断に依存することになる。

【 0 0 3 8 】

本発明の方法の結果は、典型的には“標準治療”プロトコルによってもたらされるものより有効である。“標準治療プロトコル”では、シタラピンは 7 日間にわたる連続した注入によって投薬量レベル 1 0 0 ~ 2 0 0 m g / m ² / 日で投与され、ダウノルビシンはこの投薬計画の初めの 3 日間、4 5 ~ 6 0 m g / m ² の用量で I V 投与される。

【 0 0 3 9 】

手順の安全性は脱毛、蜂窩(ほうか)織炎、注入部位もしくは浸出反応、または粘膜炎のような副作用を評価することによって調節されうる。粘膜炎は口腔または肛門炎症または潰瘍化によって；食道潰瘍化または食道炎によって；吐き気、嘔吐または下痢；および食欲不振によって測定されうる。副作用は、長期間の管留置を回避することにより弱められる。

【 0 0 4 0 】

以下の実施例は本発明を説明するために提示されるが、それを限定するものではない。

【 実施例 】

【 0 0 4 1 】

実施例 1

C P X - 3 5 1 による i n v i v o 研究

C P X - 3 5 1 (シタラピン：ダウノルビシン) リポソーム注入液の毒性は、単回用量および反復(3 用量を 1 日おき、2 週間後に繰り返す) 用量を与えられたラットおよびイヌにおいて研究されてきた。

【 0 0 4 2 】

単回用量研究 単回用量研究(表 1) では、C P X - 3 5 1 は 1 時間かけて静脈内注入により投与され、動物は 1 4 日間観察された。“ベヒクル対照”はグルコン酸銅を含むが薬物は含まないリポソームから構成された。C P X - 3 5 1 の単回用量を与えられたラットに薬物に関連した死亡は見られなかった。種々の血液学パラメータならびに脾臓および肝臓髄外造血における用量に関連した変化は、対照ラットと比較して 1 5 日目に雄および雌両方の中用量群および高用量群で認められた。ラットにおける C P X - 3 5 1 の単回用量に対する無毒性量(N O A E L) はシタラピン 1 0 m g / k g : ダウノルビシン 4 . 4 m g / k g であった。C P X - 3 5 1 の単回用量を投与されたイヌでは、投与後 8 ~ 1 0 日の間に、状態不良のため高用量(6 m g / k g シタラピン：2 . 6 4 m g / k g ダウノルビシン) の雌雄の動物および中用量(3 m g / k g シタラピン：1 . 3 2 m g / k g ダウノルビシン) の雌が終了前に致死させられた。致死させる前に、これらのイヌは食物摂取の顕著な減少および体重低下、ならびに白血球および血小板数の顕著な減少を示した。初期に終了させたイヌの組織学的所見は、リンパ系細胞密度低下、脾臓および胸腺の萎縮ならびに消化管の壊死/出血が含まれた。低用量(1 . 5 m g / k g シタラピン：0 . 6 6 m g / k g ダウノルビシン) またはベヒクル対照を与えられた動物では薬物に関連した臨床徴候は見られなかった。予定した致死まで生き延びた動物において、血液学、臨床化

学、血液凝固、尿検査または肉眼的な評価における薬物に関連した変化は見られなかった。中用量の雄では、リンパ系細胞密度低下および脾臓萎縮の顕微鏡的証拠は見られなかった。2日目（処置後約24時間）の全血銅濃度はC P X - 3 5 1を与えられたすべての動物において用量に関連した様式で上昇したが、8～15日目までには通常のレベルに戻った。

【 0 0 4 3 】

【 表 1 】

表 1 CPX-351 による単回投与毒性学的研究の概要

研究 #	種/系統 (経路)	投薬計画	研究期間	評価	グループ	シタラピン 用量(mg/kg)	ダウノルビシン 用量(mg/kg) 遊離塩基	死亡/合計 M F	コメント
3004- 3322	イス/ ビーグ ル (iv)	週に1度 60分間注 入	5週間	死亡率、臨床徴候、 体重、食物消費	1日目 8日目 15日目 22日目	1 2 3 4	0.44 0.88 1.32 1.76	0/1	単回投与で行われたパイロット研 究。↓食物消費、↓3mg/kg 投与後 の活動。4 mg/kg 投与後に臨床徴 候無し。
1004- 3331	ラット/ SD (iv)	単回 60分間注 入	14日間	死亡率、臨床徴候、 体重、血液学、血 清化学(銅)、尿 検査、肉眼病理、 選択顕微病理	1生理食塩水 2 CPX-351 3 CPX-351 4 CPX-351 5 CPX-351	0 5 10 15 20	0 2.2 4.4 6.6 8.8	0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	臨床徴候、体重、血液凝固、臨床 化学または尿検査における試験品 に関連した所見は見られなかつ た。グループ4および5の WBC、 RBC およびリンパ球におけるわ ずかないし中等度の↓。脾臓およ び肝臓髄外造血における薬物に関 連した↑。
1004- 3342	イス/ ビーグ ル (iv)	単回 60分間注 入	14日間	死亡率、臨床観察、 体重、食物消費、 血液学、血清化学 (銅)、尿検査、 肉眼病理、選択顕 微病理	1生理食塩水 2 ベヒクル 3 CPX-351 4 CPX-351 5 CPX-351	0 0 1.5 3.0 6.0	0 0 0.66 1.32 2.64	0/1 0/1 0/1 0/1 1/1* 1/1**	グループ4および5における臨床 徴候は↓食物消費、吐き気、嘔吐、 下痢、活動低下、脱水、炭酸性菌 肉、↓体重であった。初期に終了さ せた動物は、顕著なリンパ系細胞 密度低下、脾臓萎縮、腺壊死、消 化管出血、↓WBC、↓血小板を示 した。グループ2および3では処 置に関連した肉眼的または顕微鏡 的所見は見られなかった。

*8日目に状態不良のために終了

**10日目に状態不良のために終了

【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

反復用量研究 反復用量研究（１、３、５および２２、２４および２６日目の予定した投与；〔表２〕）では、ラットおよびイヌ両方において薬物に関連した死亡は見られなかった。ラットでは、グループ３（１０ｍｇ／ｋｇシタラピン：４．４ｍｇ／ｋｇダウノルピシン）および４（１５ｍｇ／ｋｇシタラピン：６．６ｍｇ／ｋｇダウノルピシン）における初期の終了または死亡を導く基礎となる病理は、顕著な、または重篤な骨髓の造血細胞密度低下ならびに脾臓および胸腺のリンパ系細胞密度低下／萎縮であった。初期に死亡したか、または致死させられた動物では、大腸および小腸粘膜の腺および腺窩上皮の壊死が見られた。３４日目（最後の投与後７日目）に得られた平均対照値に比較した場合、薬物に関連したＷＢＣ数の中等度の減少がグループ２（５ｍｇ／ｋｇシタラピン：２．２ｍｇ／ｋｇダウノルピシン）ラットに認められた。回復群に割り当てられた高用量（グループ４）の動物は、すべて死亡が見いだされたか、初期（１０～１６日目）に致死させられ、従ってＣＰＸ－３５１の細胞毒性効果の可逆性はこの研究では証明できなかった。

10

【００４５】

初めの投与サイクルに続いて、高用量ＣＰＸ－３５１群（グループ５；３ｍｇ／ｋｇシタラピン：１．３２ｍｇ／ｋｇダウノルピシン）のすべてのイヌは死亡（雄２匹）が見いだされたか、７～１０日目の状態不良のために致死させられた。中用量群の２匹のイヌ（グループ４、雄１匹および雌１匹）は１２日目に状態不良で致死させられた。死んでいることが見いだされたイヌの死亡、および予定外に致死させられたイヌの主要な潜在的苦痛についての想定される原因は、重篤な骨髓細胞密度低下および／または中等度～重篤な腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸）の腺窩／腺壊死および腸に関連するリンパ系組織のリンパ系萎縮であると見なされた。

20

【００４６】

末梢血白血球の減少は、３３日目（ＣＰＸ－３５１または遊離薬物の最後の投与後６日目）にグループ３（１ｍｇ／ｋｇシタラピン：０．４４ｍｇ／ｋｇダウノルピシン）およびグループ６（遊離シタラピン２ｍｇ／ｋｇおよび遊離ダウノルピシン０．８８ｍｇ／ｋｇ）の動物で明白であった。これらの白血球減少は好中球、単球および好酸球の絶対数および相対数における顕著な減少の結果であった。その上、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板数の軽度から中等度の減少がグループ３および６で認められた。１サイクルだけの薬物治療を受けているグループ４の動物は、（ＲＤＷおよびＨＤＷの例外を除いて）３３日目の対照の平均血液学的値に類似した値を示した。２２日間の回復期間後（５６日目）、グループ４動物のＲＤＷおよびＨＤＷを含む血液学的値は対照動物のそれらの値に匹敵し、ＣＰＸ－３５１の血液学的効果は可逆的であることを示唆した。

30

【００４７】

回復期間後、（中等度の脾臓リンパ系壊死を示す１匹の動物を除いて）生き延びたグループ４のイヌでは薬物に関連した組織病理学的変化は認められず、ＣＰＸ－３５１の投与に関連した所見は部分的または完全に可逆的であることを示唆した。対照（グループ１）、ベヒクル（グループ２）、低用量ＣＰＸ－３５１（グループ３）および比較の遊離薬物治療（グループ６）動物に由来する組織では、薬物に関連した組織病理学的変化は見られなかった。

【００４８】

初期に終了した動物（７～９日目；グループ５）における全血液銅濃度はわずかに上昇した。３３日目までには、生き延び、治療されたイヌの銅レベルは再び通常レベルになり、銅がＣＰＸ－３５１を与えられたイヌの血液から排出されることを示唆した。

40

【００４９】

【表 2】

表 2 CPX-351 による反復投与毒性学的研究の概要

研究 #	種/系統 (経路)	投薬計画	研究期間	評価	グループ	シタラ ビン 用量 (mg/kg)	ダウノルビシン 用量(mg/kg) 遊離塩基	死亡/合計 M F	コメント
1005- 0361	ラット /SD (iv)	60 分間 注入 1、3、5 および 22、24、 26 日目	29～57 日間	死亡率、臨床徴候、 体重、食物消費、 検眼鏡検査、血液 学、血清化学 (銅)、 尿検査、肉眼病理、 顕微病理グループ 1、4；毒物動態 学	1 生理食塩水 2CPX-351 3CPX-351 4CPX-351	0 5 10 15	0 2.2 4.4 6.6	1/15 0/15 1/10 3/10 8/10 7/10 15/15 15/1 5	グループ 2 の予定外の死亡 は薬物関連とは見なされ なかった。グループ 2 およ び 3 の生き延びた動物は WBC および RBC パラメー タの顕著な減少を示した。
1005- 0372	イス/ ビーグ ル (iv)	60 分間 注入 1、3、5 および 22、24、 26 日目	29～57 日間	死亡率、臨床観察、 体重、食物消費、 検眼鏡検査、EKG、 血液学、血清化学 (銅)、尿検査、 肉眼病理、詳細な 顕微病理、毒物動 態学	1 生理食塩水 2 ベヒクル 3CPX-351 4CPX-351 5CPX-351 6 フリー**	0 0 1 2 3 2	0 0 0.44 0.88 1.32 0.88	0/5 0/5 0/3 0/3 0/3 0/3 1/3* 1/3* 5/5* 5/5* 0/3 0/3	初期に終了させたイスは GI 徴候、内出血および重篤 な骨髓細胞密度低下を示 した。グループ 4 で生き延 びたイスは処置を 1 サイク ルだけ受け、34 日目に薬物 に関連した有害作用を示 さなかった。33 日目にグル ープ 3 および 6 で WBC 減 少

* 7~12 日目に動物は死亡していることが見いだされたか、瀕死のために終了させた動物。

** “遊離” 薬物を与えられている動物は、市販のシタラビンの 1 時間かけた IV 注入後、市販のダウノルビシンのゆっくりした IV 押し込み注入を受けた。

第 1 相治験

物理的、化学的および薬学的情報 C P X - 3 5 1 は抗新生物薬シタラビンおよびダウノルビシンの固定した組み合わせのリポソーム製剤である。2 種の薬物は、前臨床研究において非拮抗活性を有することが示された 5 : 1 のモル比でリポソームの内側に存在する。リポソーム膜は 7 : 2 : 1 モル比のジステアロイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびコレステロールから構成される。これらのリポソームはおよそ 1 0 0 n m の名目上の直径を有し、スクロース - リン酸 - バッファー、p H 7 . 4 に懸濁される。滅菌は 0 . 2 2 μ m フィルターによる濾過により達成される。

【 0 0 5 1 】

C P X - 3 5 1 は使い捨ての 1 0 m L ガラスバイアル中に、5 m L の滅菌した、発熱物質フリーの、紫色の不透明な懸濁液として供給され、そして同様に、5 0 m L ガラスバイアル中の 2 0 ~ 2 5 m L の懸濁液として提供されてもよい。C P X - 3 5 1 は凍結 (- 2 0) 保存され、希釈および投与の前に 6 0 分間室温で解凍される。C P X - 3 5 1 はまた、保存のために凍結乾燥され、投与の前に再懸濁されてもよい。この分散物は、患者への静脈内投与前に、注射用に通常の生理食塩水またはデキストロースで希釈される。

【 0 0 5 2 】

それぞれ 1 0 m L の使い捨てバイアルの C P X - 3 5 1 (シタラビン : ダウノルビシン) リポソーム注射液は、2 5 m g シタラビンと 1 1 m g ダウノルビシンを提供した。それぞれ 1 ミリリットルの解凍された製剤は以下の表 3 に記載される。

【 0 0 5 3 】

10

20

【表 3】

表 3 CPX-351 リポソーム注射液の成分

成分	mw	1mL ごとの量	1 ユニットごとの量
シタラビン、USP	243	5.0 mg	1.0 mg
ダウノルビシン、USP(遊離塩基として報告)	528	2.2 mg	0.44 mg
ジステアロイルホスファチジルコリン	790	22.7 mg	4.5 mg
ジステアロイルホスファチジルグリセロール	801	6.6 mg	1.3 mg
コレステロール、NF	387	1.6 mg	0.3 mg
グルコン酸銅、USP	454	4.6 mg	0.9 mg
トリエタノールアミン、NF	149	0.36 mg	0.07 mg
スクロース、NF	342	125.5 mg	25.1 mg
リン酸ナトリウム、USP	120	0.5 mg	0.1 mg
リン酸二ナトリウム、USP	142	4.3 mg	0.9 mg
注射用水 USP、q.s.		1.0 mL	0.2 mL

【0054】

臨床研究 - 出発用量 細胞毒性抗新生物剤の場合、ヒトにおける最初の治験のための慣例の出発用量は体表面積 (mg / m^2) を基礎にして計算され、一般に齧歯類の LD_{10} (この用量が非齧歯類に著しく高い毒性でない場合) の $1 / 10$ 、または最も感受性の高い種における “Toxic Dose Low” (血液学的、化学的、臨床的または形態学的パラメータにおいて薬物に誘発される病理学的変化を生じる最も低い用量) 用量の 2 倍が致死性ではなく、重篤で、非可逆的な毒性を引き起こさないならば、その $1 / 3$ とし与えられる。齧歯類の (シタラビン用量を基礎にした) LD_{10} はおよそ $10 \text{ mg} / \text{kg}$ ($60 \text{ mg} / \text{m}^2$) であり、従ってその $1 / 10$ は $6 \text{ mg} / \text{m}^2$ に等しい。イヌの TDL は $1 \text{ mg} / \text{kg}$ ($20 \text{ mg} / \text{m}^2$) であるが、この用量の 2 倍 ($40 \text{ mg} / \text{m}^2$) は致死性であった。従って、 $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ の $1 / 3$ は $6.7 \text{ mg} / \text{m}^2$ に等しいが、安全のためにこの $1 / 2$ (最も高い非致死量の $1 / 6$) を使用し、それゆえ、この計算に基づい

10

20

30

40

50

た出発用量は $3 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。これは CPX - 351 製剤ではシタラビン $3 \text{ mg} / \text{m}^2$ およびダウノルビシン $1.32 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。

【 0 0 5 5 】

スケジュール AML の標準寛解導入投薬計画は一般に、3日間アントラサイクリン抗生物質および5～7日間シタラビンから構成される。標準投薬計画に近い、1、3および5日の投薬計画が使用される。CPX - 351 はそれぞれの導入コースの1、3および5日目に投与された。14日骨髓において抗白血病効果、および持続する白血病の証拠が見られる場合、第2の導入コースが許可された。

【 0 0 5 6 】

注入時間 リポソーム化学療法剤を与えられている患者の大規模治験において、急性注入関連反応（たとえば、顔面紅潮、息切れ、頭痛、悪寒、腰痛、胸部絞やく感および/または低血圧）が認められている。大部分の患者では、いったん注入が終了すれば、これらの反応は数時間から1日で軽減する。患者によっては、注入速度を遅くすることにより該反応は軽減する。以下の表（表4）はいくつかのリポソーム製品における、およびCPX - 351における脂質の量を比較する。90分間注入時間はこの情報に基づいて選択された。

【 0 0 5 7 】

【表4】

表4 リポソーム製品中の脂質の量

薬剤	通常の薬物 用量 (mg/kg)	脂質用量 (mg/kg)	注入時間 (時間)	脂質注入速度 (mg/kg/時間)
ダウノキソム (40 mg/m ²)	1.03	19.23	1	19.23
ドキシル (50 mg/m ²)	1.28	10.26	1	10.26
ミオセット (60mg/m ²)	1.54	5.71	1	5.71
CPX-351 (136 エット/m ²)	1.54	21.67	1.5	14.43

仮定：

ドキシルは $1 \text{ mg} / \text{分}$ の注入速度で開始することが推奨され、その後、耐えられれば、注入するための速度は1時間かけて増される。

計算は 70 kg 、 1.8 m^2 のBSA患者に基づく。

上記で仮定したCPX-351用量は 1 m^2 用量ごとに（136.4 mg シタラビン：
60 mg ダウノルビシン）である。

【 0 0 5 8 】

用量エスカレーションおよびレベル CPX - 351 の活性部分、シタラビンおよびダウノルビシンについては30+年の経験があり、毒性は十分に認識されている。細胞毒性薬（たとえば、ドキシル（登録商標）、ダウノキソム（登録商標）、ミオセット（登録商標））のリポソーム被包に関してもかなりの経験があり、一般に、被包された場合の活性部分の用量は毒性において遊離薬物と著しく異ならない。この経験のため、および第1相治験では疾患の進行が速い患者への治療薬の最適下用量の暴露が望ましくないため、治療開始前に、我々は毒性または薬力学的効果が観察されるまで、用量の倍加（初期相）および50%用量増加（後期相）を伴う加速的エスカレーションスケジュール、およびその後

33%増加で進行する用量エスカレーションを提案した(表5Aを参照されたい)。

【0059】

【表5】

表5A: CPX-351 の提案された用量エスカレーション

レベル	CPX-351 ユニット/m ²	ダウノルビシン mg/m ²	シタラビン mg/m ²	相	
1	3	1.32	3	初期 用量倍加による エスカレーション	10
2	6	2.64	6		
3	12	5.28	12		
4	24	10.6	24		
5	48	21.1	48	後期 50%増加によるエス カレーション	20
6	72	31.7	72		
7	108	47.5	108		
8	162	71.3	162		
9	243	107.0	243		

【0060】

CPX-351リポソーム注射液を与えられている患者における用量エスカレーションは2つの相で起こることになる。初期相は単一患者コホートに対して3ユニット/m²(1ユニット=1mgシタラビンおよび0.44mgダウノルビシン)で始め、用量レベル5(48u/m²)まで、または以下のように定義された抗白血病の証拠または薬力学的(PD)効果が見られるまで用量倍加によりエスカレートすることになる:

・骨髄の細胞密度減少(>50%減少、芽球の減少を伴う)

および/または

・ことによると、おそらくまたは明確にCPX-351に関連する、非血液学的治療から出現した事象(グレード2<DLT)。

【0061】

PD効果が見られる場合、第2の患者がコホートに加わる。その患者がまたPD効果を経験する場合、用量エスカレーションは1コホートにつき3人の患者により33%増加で継続する。第2の患者がPD効果を有さない場合、用量エスカレーションは1コホートにつき1人の患者ならびに、初期相における用量倍加、および後期相における50%増加により継続する。後期相エスカレーションは、PD効果が先に記載のように見られるまで、50%用量エスカレーションおよびコホートにつき1人の患者により、用量レベル6(72u/m²)から開始する。初期または後期相エスカレーション中に、第1の対象においてDLTが観察される場合、5人までの付加的な患者(患者6人を超えない)が加えられ、第2の患者がDLTを経験する場合には(以下を参照されたい)用量エスカレーションは停止することになる。他の患者がだれもDLTを経験しない場合、用量エスカレーションは33%増加で継続する。指定された用量レベルで処置された2人の患者がDLTを経験する場合、MTDはすでに超えられていると見なされ、さらに3人の患者が次のより低い用量レベルに登録される。その後の用量レベルへの用量エスカレーションは、以前のレベルの最後の患者がそれぞれの導入コースの最後の投与後、少なくとも14日間評価されているまで;そして潜在的な血液学的DLTの証拠が全くない場合、行われない。

【0062】

これまで、以下の表5Bに概説されるように、用量エスカレーションは33%のままであり、50%増加に増やされていない。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

【表 6】

表 5B:CPX-351 の実際の用量エスカレーション

レベル	CPX-351 ユニット/m ²	ダグリビジン mg/m ²	シタラビン mg/m ²	相
1	3	1.32	3	初期 用量増加による エスカレーション
2	6	2.64	6	
3	12	5.28	12	
4	24*	10.6	24	
5	32	14.1	32	後期 33%増加によるエス カレーション
6	43	18.9	43	
7	57	25.1	57	
8	76	33.4	76	
9	101	44.4	101	
10	134	59.0	134	

*PD 効果は 24 ユニット/m² 用量レベルで 2 人の患者に観察され、その後のコホートは 1 コホートにつき 3 人の患者を加え、そして用量エスカレーションは 33%に減らされた。

【 0 0 6 4 】

導入の反復 患者は研究日 14 日目、または 14 日目頃における骨髓生検 / 穿刺液が白血病の持続を表す場合、1 回目の導入と同じ用量で 2 回目の導入コースを受けてもよい。患者内の用量エスカレーションは許可されない。骨髓生検 / 穿刺液が < 20 % 細胞密度および < 5 % 芽球を表す場合、持続性白血病が不明確であり、依然として形成不全の可能性があると見なされれば、5 ~ 7 日後に反復骨髓生検 / 穿刺液が得られなければならない。形成不全 (< 20 % 細胞密度および < 5 % 芽球) を伴う患者は研究日約 42 日目まで、または地固め療法の開始まで、造血回復、および毒性が観察される。残存する白血病を呈する患者は、1 回目の導入後に実質的な抗白血病効果の証拠が見られる場合、2 回目の導入を受けてもよい。2 回目の導入が投与される場合、2 回目の導入コースの開始後約 42 日まで患者は追跡される。

【 0 0 6 5 】

疾患評価基準 AML、ALL、過剰な芽球を持つ不応性貧血、または形質転換中の過剰な芽球に対して、完全寛解は 1000 / dL までの末梢血好中球、100, 000 / dL より多い血小板および 5 % 未満のアウエル小体を持たない芽球を持つ正形成髄の標準

10

20

30

40

50

化を必要とする。アウエル小体が5%未満の芽球と共に存在する場合、反応は部分的であると見なされる。末梢血好中球および血小板数において標準化が見られるが、6~25%芽球が骨髓に存続する場合、反応は部分的であると見なされる。

【0066】

反応継続期間。反応継続期間は、CRまたはPRに対する測定基準が初めて満たされる時から、再発性または進行性疾患が客観的に実証される最初の日まで測定される。

結果。この研究は、非ランダム化、オープンラベル、単群、用量エスカレーション第1相治験である。現在までの研究登録期間はおおよそ18ヶ月間を要した。すべて以前に治療を受けている33人の対象（男性22人；女性11人）、年齢中央値62歳（24~81）が10コホートに登録された。初めの10コホートの実態的人口統計および配置は以下の表6に要約される：

【0067】

【表7A】

表6 CPX-351 の第1相治験の実態的人口統計および配置

		コホート No.								
	用量 (U/m ²)	1-3	4	5	6	7	8	9	10	合計
		3-12	24	32	43	57	76	101	134	
		n=4	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=5	n=6	
性	男性	3	3	4	0	2	3	3	4	22
	女性	1	1		4	1		2	2	11
年齢 (歳)	中央値	52.5	60.5	64	70	61	60	57	65	62
	最小-最大	25-78	50-76	55-73	44-77	24-66	46-72	49-77	34-81	24-81
	≥60-75	1	1	3	2	2	2	1	4	16
	>75	1	1		1			1	1	5
人種	白人	3	3	3	4	1	2	4	6	26
	黒人	1					1			2
	アジア人			1		2		1		4
	その他		1							1
ECOG	0	3			1	1	1	5	4	11
	1		4	2	2	2	2		2	12
	2	1		2	1					4
診断時の白血病の型										
	AML	1	4	4	2	3	3	5	6	28
	二次 AML				1					1
	MDS → AML	1								1
	ALL	2			1					3
最後の療法に対する反応										
	無し	4	2	3	2	3	1	4	4	23
	CR		2	1	2		2	1	2	10
	UNK									
	研究中								2	2

【0068】

【表 7 B】

コホート No.									
用量 (U/m ²)	1-3	4	5	6	7	8	9	10	合計
	3-12	24	32	43	57	76	101	134	
	n=4	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=5	n=6	33
研究中止の理由 (Reason Off Study)									
									0
有害事象		1		1			2	1	5
持続性白血病	4	4	4	2	2	4	2	3	25
骨髄移植							1		1
現在の状態									
生存									
持続性白血病			2		1	1	2	3	9
完全寛解				1				1	2
不明								1	1
減少									
白血病に対して 2'	3	4	2	3	2	1	3		18
試験薬に関連								1	1
不明	1					1			2

【 0 0 6 9 】

第 1 相試験に対して典型的であるように、この第 1 相集団の患者は、代わりとなる治療選択肢がなく、以前に大量の治療を受けた患者であった。我々が治療的反応を達成し始めた用量におけるこれらの白血病患者の結果は以下の表 7 に要約される。表 7 では、以下の略語が使用される：“CR”は完全寛解を表し；“PR”は“部分的寛解”を表し；“CRp”は“不完全な血小板回復を伴う完全寛解”（すなわち、研究日 42 日目までに 100,000/μL より多いか、またはそれに等しい血小板回復を達成できなかったこと）を表し；“BMT”は“骨髄移植”を表し；“PD”は以下のように定義された薬力学的（PD）効果を表す：

・骨髄細胞密度減少（>50%減少、芽球減少を伴う）

および/または

・ことによると、おそらくまたは明確に CPX-351 に関連する、非血液学的治療から出現した事象（グレード 2 < DLT）。

【 0 0 7 0 】

結果から証明されるように、治療的反応は、投与されている 32 ユニット/m² のように少ない CPX-351 により観察され、驚くべきことに 134 ユニット/m² まで、およびそれを含むほとんどすべての用量レベルにわたり観察され続けた。

【 0 0 7 1 】

【表 8 A】

表 7 CPX-351 の第 1 相治験の結果

患者	用量	先行療法		CPX-351 導入	最良の 反応
		薬物	結果		
02-003 63 歳 M AML-M5	32	シタラビン/ダウノルビシン シタラビン/ダウノルビシン HiDAC 5-アザシチジン クラリジビン	無反応 CR 4 ヶ月 無反応	2	PR
03-006 55 歳 M AML	32	シタラビン/ダウノルビシン シタラビン/ダウノルビシン HiDAC	CR 2 ヶ月 CR 9 ヶ月 CR 10 ヶ月	2	CRp
02-004 AML-M4	32	デシタビン SNS-595 トリシリビン	無反応 無反応 無反応	1	無反応
03-007 77 歳 F AML	43	ザーネストラ/エトポシド シタラビン/ダウノルビシン KW2449	CR- UNK 無反応 無反応	1	無反応
03-008 74 歳 F AML	43	ザーネストラ アルセニック/Ara-C リンツズマブ	無反応 CR 7 ヶ月 無反応	1	CR
01-002 44 歳 F ALL	43	シクロホスファミド/ダウノルビシン デキサメタゾン/ビンクリスチン/L-aspar. グリーベック/メトトレキセート HSCT	CR-8 ヶ月	1	CR
02-005 66 歳 F 2° AML	43	シタラビン/ダウノルビシン/エトポシド クラリジビン/シタラビン	CR- 4 ヶ月	1	無反応
01-003 61 歳 M AML	57	シタラビン/ダウノルビシン シタラビン/ダウノルビシン (再導入) HiDAC イダルビシン/シタラビン/EL625	無反応 CR- 7 ヶ月 無反応	1	無反応
03-009 24 歳 F AML	57	シタラビン/ダウノルビシン HiDAC MEC クロファラビン/シタラビン	無反応 無反応 無反応 無反応	2	無反応
03-010 66 歳 M AML	57	アルセニック/Ara-C シタラビン/ダウノルビシン 7+3, 5+2 ザーネストラ	無反応 CR- 4 ヶ月 無反応	2	無反応

【 0 0 7 2 】

【表 8 B】

患者	用量	先行療法		CPX-351 導入	最良の 反応
		薬物	結果		
03-011 60 歳 M AML	76	シタラビン/ダウノルビシン シタラビン/ダウノルビシン シタラビン/ダウノルビシン	CR-4 ヶ月	1	CR
02-006 46 歳 M AML	76	シタラビン/ダウノルビシン HiDAC シタラビン/エトポシド	CR-3 ヶ月	1	無反応
03-012 72 歳 M AML	76	シタラビン/ダウノルビシン	無反応	1	無反応
02-007 68 歳 M AML	101	ダウノルビシン/シタラビン HiDAC FLAG+イダルビシン マイロターグ ミトキサントロン/シタラビン トリシリピン	CR-7 ヶ月 無反応 無反応 無反応 無反応	1	形成 不全 - 死亡
03-013 77 歳 F AML	101	ザーネストラ/エトポシド	CR-14 ヶ月	1	形成 不全 - 死亡
02-008 49 歳 M AML	101	ダウノルビシン/シタラビン クロファラビン/シタラビン	無反応 無反応	1	BMT を 予定
03-014 55 歳 F AML	101	シタラビン/イダルビシン MEC マイロターグ FLAG + イダルビシン ビダザ/HiDAC	無反応 無反応 無反応 無反応 無反応	2	無反応
02-009 57 歳 M AML	101	ダウノルビシン/シタラビン HiDAC	無反応 無反応	2	PR
03-015 67 歳 F AML	134	イダルビシン/シタラビン HDAC	CR-4 年 8 ヶ 月	1	CR
02-010 34 歳 M AML	134	ダウノルビシン/シタラビン/ クラリジピン/シタラビン/	無反応 無反応	1	PD
01-004 81 歳 F AML	134	アルセニック/Ara-C アルセニック/Ara-C Ara-C	無反応 CR-8 ヶ月	1	形成 不全 - 死亡

【表 8 C】

患者	用量	先行療法		CPX-351 導入	最良の 反応
		薬物	結果		
01-005 59 歳 M AML	134	ダウノルビシン/シタラビン/エトポシド /HSCT イダルビシン/フルダラビン マイロターグ/ダコゲン	CR-11 ヶ月 無反応 無反応	1	PD
03-016 68 歳 M AML	134	アルセニック/Ara-C ダウノルビシン/Ara-C 7+3, 5+2 Ara-C	無反応 無反応 無反応	2	PD
02-011 32 歳 M AML	134	レプリミド ダウノルビシン/Ara-C 7+3, 5+2	無反応 無反応	1	不明

10

【 0 0 7 4 】

実施例 3

C P X - 3 5 1 第 1 相治療 - 症例研究

以下は、進行中の C P X - 3 5 1 第 1 相治療において治療された患者の 5 例の症例研究である。

20

【 0 0 7 5 】

症例研究 1 - A M L 患者は、たとえ以前の慣例の 7 / 3 シタラビン / ダウノルビシン治療薬に反応しなかったとしても C P X - 3 5 1 に反応する：2007 年に A M L と診断された患者 0 2 - 0 1 1、62 歳の男性は 2007 年 9 月～11 月まで初期のレプリミド療法を受け、何の反応も示さなかった。2007 年 12 月に、患者は標準の慣例の 7 + 3 シタラビン / ダウノルビシン治療薬を投与されたが、再び反応しなかった。慣例の 7 + 3 シタラビン / ダウノルビシン治療薬開始後 14 日目の骨髄分析は 5 % 細胞密度 + 24 % 芽球を示した。患者はただちに C P X - 3 5 1 第 1 相治療に登録され、2008 年 1 月 2 日に始まるスケジュールの 1、3 および 5 日目に 134 ユニット / m² の C P X - 3 5 1 を与えられた。15 日後の患者の骨髄の分析は形成不全を示した (< 10 % 細胞密度、< 5 % 芽球)。

30

【 0 0 7 6 】

症例研究 2 - 以前に大量の治療を受けた A M L 患者が C P X - 3 5 1 治療後に完全な反応を達成する：患者 0 3 - 0 1 5、67 歳女性は 2002 年 5 月にイダルビシン / シタラビン治療薬、ならびに 2002 年 6 月～8 月まで H D A C と呼ばれる高用量の a r a - C (またはシタラビン)、地固め治療を受けた。患者は 4 年 8 ヶ月続く完全反応 (C R) を達成した。患者は再発し、2007 年 10 月 29 日に C P X - 3 5 1 第 1 相治療に登録され、1、3 および 5 日目のスケジュールで 134 ユニット / m² の C P X - 3 5 1 を与えられた。15 日後の患者の骨髄分析は < 10 % 細胞密度を示した。患者は、C P X - 3 5 1 の摂取を始めた後、C R 42 日間を達成した。記録された唯一の有害作用は、C P X - 3 5 1 開始後 10～15 日目の歯肉出血およびグレード 3 の発疹であった。

40

【 0 0 7 7 】

症例研究 3 - 年齢、健康状態不良および高度に細胞毒性である治療薬に対する予想された耐性の欠如のために慣例の 7 + 3 シタラビン / ダウノルビシン療法を受けることが不可能な A M L 患者が、C P X - 3 5 1 誘導療法の後に最少の有害作用を伴った完全反応を達成する：患者 0 3 - 0 0 8、74 歳の女性は年齢および高度に細胞毒性である慣例の療法に耐えることが不可能であるという予測のために、軽い先行治療を受けた。患者はザーネストラにより 2004 年 4 月～2006 年 4 月まで治療され、反応を示さなかった。2006 年 5 月～2007 年 2 月まで、彼女はアルセニック / シタラビンによる導入療法を受

50

け、7ヶ月続くCRを達成した。患者は再発し、2007年3月～2007年4月までリンツズマブを投与されたが、反応を示さなかった。患者はCPX-351第1相治験に登録され、2007年4月30日から開始して、43ユニット/m²のCPX-351の3回投与を受けた。CPX-351治療開始後35日目に、患者はCR(3%芽球)を達成し；患者はさらに初期の導入治療後52日目に開始する地固め療法(1&3日目に投与し、5日目は省く)としてCPX-351を与えられた。AMLは初期のCPX-351治療後204日目において検出可能でなかった。

【0078】

症例研究4 - 慣例の7+3シタラビン/ダウノルビシン治療薬またはクロファラビン/シタラビン治療薬に反応しない場合、CPX-351治療後骨髄移植を予定されたAML患者：患者02-008、49歳男性は慣例の7+3シタラビン/ダウノルビシン治療薬を与えられ、反応を示さなかった。患者は次にクロファラビン/シタラビン治療薬を与えられ、やはり反応を示さなかった。その後、患者はCPX-351第1相治験に登録され、2007年9月24日に101ユニット/m²でCPX-351摂取を開始した。患者の初期のCPX-351治療後15日目において、骨髄分析は5%細胞密度および16%芽球を示し、29日目に骨髄移植をする予定になった。報告された唯一の有害作用は、初期のCPX-351治療後8日目の疲労およびグレード1発疹であった。この患者はとりわけ骨髄前処置剤としてのCPX-351の潜在的な使用を証明した。

【0079】

症例研究5 - 以前に大量に治療を受けたALL患者はCPX-351治療により完全反応を達成する：患者01-002、44歳女性は2006年3月～4月まで造血幹細胞移植前処置療法の一部としてシクロホスファミド/ダウノルビシン、続いてデキサメタゾン/ピンクリスチン/L-アスパラギンを与えられ、8ヶ月続くCRを達成した。患者はその後CPX-351第1相治験に登録され、2007年5月7日に43ユニット/m²のCPX-351を開始した。初期の注入後12日目に、骨髄分析は<10%細胞密度および芽球0%を示し、初期のCPX-351治療後43日目にCRが記録された。この患者はとりわけ、急性リンパ芽球性白血病におけるCPX-351の潜在的な使用を証明する。

【0080】

実施例4

CPX-351第1相治験 - 薬物動態学

研究の薬物動態学(PK)解析の目標

- ・白血病患者におけるCPX-351投与後のシタラビンおよびダウノルビシンならびに選択された代謝産物(Ara-Uおよびダウノルビシノール)の単回投与および複数回投与の薬物動態学を決定すること。
- ・癌患者におけるCPX-351の全体的暴露、用量釣り合い、および蓄積に関する予備情報を集めること。
- ・可能ならば、CPX-351成分への暴露強度と効果(安全性および有効性)間の相関関係を樹立すること。

【0081】

PKサンプリングスキーム PK解析のための血漿試料は最初のサイクルの1、3および5日目に集められた。血液試料(およそ7mL)は注入に使用される腕の反対側の腕の末梢静脈から集められ、抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含む試験管に入れられた。試料は最初の導入中、(注入開始に対応して)以下の時期に集められた。

- ・1日目の投与前、注入中45分(または注入の中間点)および90分(または注入の終了時)、その後注入開始に対応して2、4、6、8、12、および24時間において。
- ・3日目の投与前、注入中45および90分において。
- ・5日目の投与前、注入中45分(または注入の中間点)および90分(または注入の終了時)において、その後注入開始に対応して2、4、6、8、12、24、48、72、96、および168時間において。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

薬物動態学解析 血漿試料は確証された、特定の高速液体クロマトグラフィー質量分析法を使用した LC - MS / MS により、シタラビン、ダウノルビシン、ならびに代謝産物 Ara - U およびダウノルビシノールに対して分析された。血漿中濃度 - 時間プロファイルは、それぞれの患者に関してシタラビンとダウノルビシンに対して生成された。薬物動態学パラメータはすべての評価可能な患者の血漿中濃度 - 時間プロファイルから推測された。非コンパートメント法および WinNonlin (登録商標) Professional (Version 4.0 またはそれ以上) を使用することにより計算可能な薬物動態学パラメータは以下のものを含むが、それらに限定されない：

Cmax	最大の観察された濃度	10
Tmax	Cmax 出現時期	
z	最終相 (5 日目の投与後だけ) の自然体数 (In) に変換された濃度対時間データの直線回帰から得られた排出速度定数	
t1/2	最終半減期、In (2) / z として計算	
AUC (0 ~ 最後)	直線台形法により得られた、0 時から最後の投与後の定量可能な血漿中濃度の時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	
AUC (0 ~ 無限)	0 時から無限時まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積	
CL	(研究 5 日目だけのシタラビンおよびダウノルビシンに対して) 用量 / AUC (0 ~ 無限) としてコンピュータにより算出された全身クリアランス	

また薬物動態学解析のコンパートメント法を利用して、代謝産物配置動態学を評価し、
および / または薬物動態学 / 薬力学モデリングを実施してもよい。

10

20

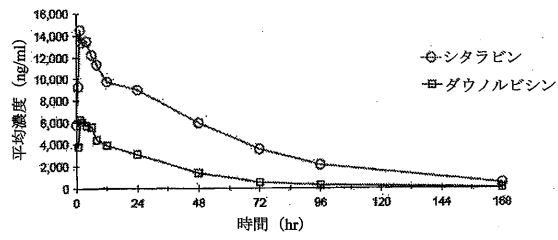
【 0 0 8 3 】

記述統計法 (平均値、SD、CV%、メジアン、最小値および最大値) を使用して、それぞれの治療コホートに対する血漿中濃度および PK パラメータ、ならびに他の分析を適宜要約することができる。現在までの薬物動態学解析は図 1 に要約される。図 1 A は CPX - 351 を 24 ユニット / m² 与えられた患者間の 5 日目注入後 7 日目までのシタラビンおよびダウノルビシンの平均血漿濃度を示す (N = 3)。図 1 B は CPX - 351 を 24 ユニット / m² 与えられた患者間の 5 日目注入後 24 時間までのシタラビン対ダウノルビシンの血漿中モル比を示す (N = 3)。図に見られるように、分析されたすべての対象において、シタラビン対ダウノルビシンの 5 : 1 モル比は少なくとも 24 時間、ほぼ 5 : 1 に維持された。図 1 C は、57 ユニット / m² の CPX - 351 (N = 3) を与えられた患者間の 5 日目注入後 48 時間までのシタラビン対ダウノルビシンの血漿中モル比を示す。図 1 C のグラフはシタラビン対ダウノルビシンのモル比が少なくとも約 48 時間、患者の血液中で約 5 : 1 に維持されたことを明白に証明する。

30

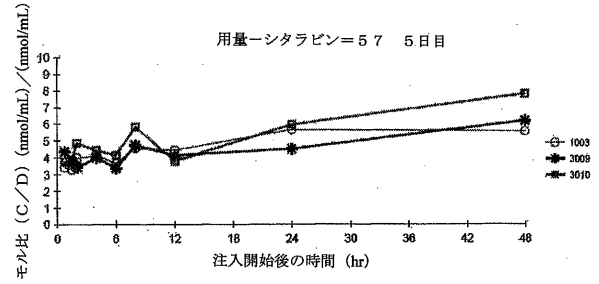
【図 1 A】

タイトル：2.4ユニット/m²のCPX-351を投与された患者（n=3）間の5日目注入後の平均血漿中濃度



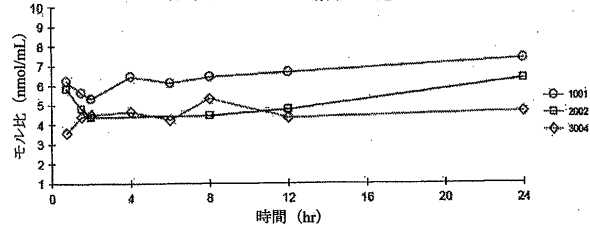
【図 1 C】

用量-シタラビン=5.7 5日目



【図 1 B】

2.4ユニット/m²を投与された患者（n=3）間の5日目注入後のシタラビン対ダウノルビシンの血漿中モル比



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24	

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 ルーイ, アーサー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 8 3 4 - 3 3 1 5 , デンヴィル, シーニック・ドライブ
5 7

(72)発明者 スウェンソン, クリスティン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 5 0 , プリンストン・ジャンクション, リード・ドライ
ブ・ノース 1 4

(72)発明者 メイヤー, ローレンス
カナダ国ブリティッシュ・コロンビア ヴィ 7 ジェイ 3 エム 4 , ノース・バンクーバー, カーマ
リア・コート 2 4 1 6

(72)発明者 ジャノフ, アンドリュー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 0 6 7 , ヤードリー, カンテス・ドライブ 5 6 0

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 1 0 2 3 5 9 (W O , A 1)
特表 2 0 0 6 - 5 0 8 1 1 9 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 3 4 6 1 (W O , A 1)
Lawrence D. Mayer et al , Mol Cancer Ther , 2 0 0 6 年 , 5 (7) , p.1854-1863
Sharon Johnstone et al , AACR Meeting Abstracts , 2 0 0 5 年 4 月 , 2005: 329 , Abstract
#1405, Proc Amer Assoc Cancer Res, Volume 46, 2005 , U R L , <http://www.aacrmeetingabstracts.org/cgi/content/abstract/2005/1/329>

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K	3 1 / 7 0 6 8
A 6 1 K	9 / 1 2 7
A 6 1 K	3 1 / 7 0 4
A 6 1 K	4 7 / 2 4
A 6 1 K	4 7 / 2 8
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 2
A 6 1 P	4 3 / 0 0